

5. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde die Expression der EGF-Rezeptorfamilie in den extravillösen Trophoblasten (EVT) in Plazenten von Patientinnen mit hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen (HSE) im Vergleich zu Plazenten von Frauen mit normalen Schwangerschaften dargestellt.

HSE treten bei 5-7% aller Schwangerschaften in den Industrieländern auf und stellen dort eine der häufigsten Ursachen, sowohl für die mütterliche als auch für die perinatale Morbidität und Mortalität, dar. Sie sind somit ein klinisch äußerst relevantes Krankheitsbild in der Geburtshilfe.

Im Zentrum der Pathogenese steht die mangelhafte endovaskuläre Invasion des EVT in die myometrialen Anteile der Spiralarterien. Dadurch kommt es zu einer verminderten Weitstellung der Spiralarterien mit der Konsequenz einer unzureichenden placentaren Sauerstoffversorgung sowie dem klinische Bild, das sich aus der endothelialen Dysfunktion ableiten lässt. Weshalb es zu dieser mangelhaften Trophoblasteninvasion kommt, ist ungeklärt. Verschiedene Studien weisen auf eine zentrale Rolle von Wachstumsfaktoren und ihrer Rezeptoren bei der Trophoblasteninvasion und -differenzierung hin, wobei speziell die Expression und die Funktion der EGF-Rezeptorfamilie eine wesentliche Rolle zu spielen scheint. Eine detaillierte Darstellung aller vier EGF-Rezeptoren im EVT der ausgereiften Plazenta konnte in der Literatur bisher nicht gefunden werden. Ebenfalls liegen keine Daten bezüglich eines Vergleichs zum EVT bei HSE vor. In der vorliegenden Arbeit wurde erstmals untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen der EGF-Rezeptorexpression im EVT und den hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen besteht.

Dazu wurde eine retrospektive Fall/Kontrollstudie gewählt. Insgesamt wurden 75 Plazenten von unkompliziert verlaufenden Schwangerschaften (SSW 21-42, Median 36) und 43 Plazenten von HSE-Patientinnen (SSW 26-41, Median 36) erfasst. Die Gruppe der HSE konnte unterteilt werden in 30 Präeklampsien (SSW 26-41, Median 36) und 13 HELLP-Syndromen (SSW 26-39, Median 34). Bei der histopathologischen Beurteilung der 43 HSE-Plazenten fielen 29 Fälle mit einer Plazentainsuffizienz (SSW 26-39, Median 34) auf, die erneut separat bewertet wurden.

Von allen Plazenten lagen Paraffinpräparate vor. Es erfolgte an jedem Plazentapräparat die immunhistochemische Darstellung der vier EGF-Rezeptoren mittels der APAAP und der LAB-Methode.

Die anschließende lichtmikroskopische Auswertung erfolgte geblindet durch zwei unabhängige Untersucher anhand eines semiquantitativen immunreaktiven Scores. Dabei wurde berücksichtigt, dass die EVT innerhalb der Plazenta nicht als homogene Population auftreten. Sie wurden an ihren unterschiedlichen Lokalisationen in der Chorionplatte, den Zellinseln, den Septen, den Zellsäulen und der Basalplatte separat beurteilt.

Weiter erfolgte eine Beurteilung der Signallokalisation innerhalb der Zelle, d.h. ob die Signalexpression in der Zellmembran, im Zytosol oder im Zellkern auftrat. Anschließend wurde die Signalintensität semiquantitativ bewertet (negativ, schwach positiv, mittel positiv und stark positiv).

Die gesammelten Daten wurden abschließend mit dem Statistikprogramm SPSS unter Verwendung von Kreuztabellen und dem Chi-Quadrat-Test ausgewertet.

Signifikante Unterschiede fanden sich dabei fast ausschließlich in der Invasionszone in die maternalen Plazentaanteile (Septen, Zellsäulen und Basalplatte). Im Einzelnen ließen sich folgende Ergebnisse festhalten:

Alle 4 EGF-Rezeptoren (HER-1, HER-2, HER-3 und HER-4) wurden im EVT von gesunden Schwangeren und von Schwangeren mit HSE exprimiert.

HER-1 wies neben einer leichten zytoplasmatischen Färbung hauptsächlich eine membranöse Expression im EVT auf. Generell war die Expression schwach ausgeprägt ohne dass sich signifikante Unterschiede zwischen Plazenten gesunder Frauen und Plazenten von Frauen mit HSE ergaben. Tendenziell war aber in der HSE-Gruppe die HER-1-Expression schwächer ausgeprägt, als bei den gesunden Kontrollen. Am deutlichsten war der Unterschied in den Septen ($p = 0,064$, Chi-Quadrat-Test)

HER-2 zeigte eine membranöse und zytoplasmatische Expression im EVT. Auch hier ließ sich bei den Membranfärbungen kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen erkennen. Tendenziell waren wiederum die Membranfärbungen bei den HSE schwächer ausgeprägt. Die zytoplasmatische Expression hingegen fiel bei den HSE-Plazenten

in allen Lokalisationen stärker aus, als bei den Plazenten gesunder Frauen. Signifikant waren die Unterschiede in den Septen ($p = 0,001$) und in der Basalplatte ($p = 0,012$).

HER-3 wies eine rein zytoplasmatische Expression im EVT auf. Bei den HSE-Plazenten war im Vergleich mit den gesunden Plazenten in allen Lokalisationen bis auf die Chorionplatte, die HER-3-Expression stärker ausgeprägt. Signifikant waren die Unterschiede in den Zellinseln ($p = 0,012$) und Septen ($p = 0,002$).

Für HER-4 war im EVT eine zytoplasmatische und eine nukleäre Expression nachweisbar. Im Vergleich zu den anderen Rezeptoren, war die HER-4-Expression in beiden Gruppen am stärksten ausgeprägt. Sie schwankte im Zytosol als auch im Zellkern zwischen mittel und stark positiv. Wobei die nukleäre HER-4-Expression in allen Präparaten besonders stark ausgeprägt war. In allen Gruppen wiesen $> 80\%$ der EVT eine starke nukleäre HER-4-Expression auf. Sehr vereinzelt fanden sich auch unter den EVT Zellen ohne Kernmarkierung. Im Gruppenvergleich fielen bei den HSE-Plazenten in allen Lokalisationen mehr stark positive Zytolexpressionen auf, als bei normalen Plazenten. Signifikant waren die Unterschiede in den Zellsäulen ($p = 0,007$) und in der Basalplatte ($p = 0,008$).

Zusammenfassend wurde bei den HSE-Plazenten im EVT schwächere HER-1- und HER-2-Expressionen sowie stärkere HER-3- und HER-4-Expressionen im Vergleich zu Plazenten gesunder Frauen beobachtet. Hervorzuheben war eine in beiden Gruppen starke nukleäre HER-4-Expression im EVT. Bei den anderen EGF-Rezeptoren lies sich im EVT keine nukleäre Rezeptorexpression nachweisen.

Bei der Bewertung dieser Ergebnisse sollten mehrere Umstände berücksichtigt werden. Zwar ließen sich teilweise signifikante Unterschiede bezüglich der EGF-Rezeptorexpression in EVT von HSE-Patientinnen und normalen Schwangerschaften erkennen, aber dies war nur bei den Rezeptoren HER-3 und HER-4 der Fall. Weitaus häufiger waren bei kleiner Fallzahl in den Gruppen nur angedeutete Unterschiede in der Rezeptorexpression zu erkennen. Größere Studien müssen folgen, um die hier dargestellten Ergebnisse zu vertiefen.

Ebenfalls muss kritisch darauf hingewiesen werden, dass die endovaskulären EVT, die tief in den maternalen, myometrialen Plazentaanteilen verborgen liegen, technisch nicht

erfasst werden konnten. Uterusbiopsien im Anschluss an die Geburt wären nötig, um das gewünschte Material zu erhalten. Ethisch sind solche Untersuchungen aber kaum vertretbar.

Weiterhin ist die Plazenta ein Organ, welches während seiner Existenz einer andauernden Veränderung unterliegt. Die Trophoblasteninvasion findet am Anfang der Schwangerschaft, am Ende des ersten Trimenons, statt. Plazentagewebe aus diesem Zeitraum steht kaum Untersuchungen zur Verfügung, da die meisten Schwangerschaftsabbrüche vorher durchgeführt werden. Die klinische Diagnose HSE wird aber erst nach der 20. SSW gestellt, also zu einem Zeitpunkt, wo die Trophoblasteninvasion schon überwiegend abgeschlossen ist. Es sind zukünftig Untersuchungen in allen drei Schwangerschaftsabschnitten notwendig. Eine Möglichkeit sich diesem Problem zu nähern, würde möglicherweise der Tierversuch mit allen damit verbundenen Einschränkungen darstellen.

Ein weiterer vielversprechender Ansatz bei der Untersuchung des Invasionsverhaltens der EVT unter dem Einfluss der EGF-Rezeptoren, stellt das Zellkulturmodell dar, wie es z. B. bei der Arbeitsgruppe um Fisher und Genbacev (Genbacev 1996) verwendet wird.

Es sind dringend weitere Untersuchungen notwendig, um den hier angedeuteten Bezug der Human-Epidermal-Growth-Factor-Receptors (HER's) auf die Trophoblasteninvasion und Differenzierung und somit auch die Pathogenese der hypertensiven Schwangerschaftserkrankungen HSE besser zu verstehen.